APROS-V8.1: İnsanlık İçin Hücresel İşletim Sistemi Protokolü ve Kombinatoryal Matris

Sürüm: 8.1

Yayın Tarihi: 2026-04-05

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

Statü: Defansif Yayın (Prior Art)

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

I. KOMBİNATORYAL HEDEFLEME MATRİSİ

1.1. Doku Spesifik Ligand Setleri

Her doku için 7 ana ligand tanımlanmıştır. Hedefleme, bu ligandların C(7, k) kombinasyonları ile yapılır; k = 2, 3, 4 olup her kombinasyon ayrı bir adresleme şifresidir.

Doku Grubu Doku / Hücre Tipi Ligand Seti (7 adet)

Nöral Nöron, Astrosit, Oligodendrosit NCAM, TrkB, mGluR, Synaptotagmin, N-Cadherin, L1CAM, GLAST

Kas İskelet Kası, Kardiyomiyosit, Düz Kas Integrin α7β1, Dystroglycan, GLUT4, IGF-1R, Cav3, M-cadherin, Myomaker

Metabolik Hepatosit, Pankreas β, Adiposit ASGPR, GLP-1R, LDLR, Insulin Receptor, GCGR, AdipoR1, GLUT2

İmmün T-Hücresi, Makrofaj, NK, B-Hücresi CD3, CD14, Siglec-1, CD19, CD4, CD8, CD206

Bariyer / Diğer Alveoler, Endotel, Renal, Epitel ACE2, VEGFR, Megalin, E-Cadherin, Podocalyxin, Claudin-5, ZO-1

1.2. Negatif Seleksiyon Ligandları (Anti-Adresleme)

Sistemin istenmeyen dokularda ekspresyonunu engellemek için aşağıdaki negatif ligandlar tanımlanmıştır. LNP, bu ligandlarla eşleşen hücrelerde internalize olmaz.

Doku Negatif Ligand

Karaciğer dışı ASGPR antagonisti (GalNAc türevi)

Kas dışı Myomaker inhibitör peptid

Nöral dışı L1CAM bloke edici nanobody

Endotel dışı Claudin-5 antagonisti

İmmün dışı CD47 aktive edici peptid

Tümör dışı Fosfatidilserin maskeleyici lipid konjugatı

Pankreas β dışı GLP-1R bloke edici peptid

Kardiyomiyosit dışı Cav3 antagonisti

II. DİNAMİK EŞİK FONKSİYONU

$$\Phi_{trigger} = \sum_{n=1}^{18} w_n \cdot \sigma\left(\frac{B_n - \theta_n}{\alpha_n}\right) \cdot \left(1 + \beta_n \cdot \frac{B_n}{B_{max}}\right)$$

Parametreler:

· $\sigma(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$: lojistik sigmoid (yumuşak geçiş)

· θ_n : eşik değeri (0.001 hassasiyetle her reel sayı)

· α_n : geçiş keskinliği (0.1–10 aralığı)

· β_n : trend duyarlılık katsayısı [0,1]

· w_n : bireyselleştirilebilir ağırlıklar (ML ile optimize edilir)

Tetikleme koşulu:

$$\Phi_{trigger} > \Gamma \quad \text{ve} \quad \min_{n} \left(\frac{\Delta B_n}{\alpha_n} \right) > -\Delta$$

İkinci koşul, hızlı düzelmekte olan biyobelirteçlerde gereksiz tetiklemeyi engeller.

III. FAZ PERMÜTASYONLARI, SÜRELER VE YAMANAKA KOMBİNASYONLARI

3.1. Faz 0 – Tanısal Haritalama

Faz ID Adı Mekanizma Araçlar

F0 Tanısal Haritalama Epigenetik, metabolik, genetik durumun 3D haritalanması LNP bazlı sensörler, RNA-seq, proteomik

F0 zorunludur. Öğrenme sistemine başlangıç koşulları bu fazda sağlanır. F0 yapılmadan hiçbir müdahale fazı başlatılamaz.

3.2. Beş Müdahale Fazı (F1 – F5)

Faz ID Adı Mekanizma Araçlar

F1 Senolitik Temizlik Galaktoz + Bcl-2 inhibitörü (navitoclax) + p53 aktivasyonu LNP ile senolitik kargo

F2 Epigenetik Reset OSKM, OSK, OKS, OS veya tek faktör modRNA (bkz. 3.3) Süre + döngü sayısı kontrolü, degron

F3 DNA Onarım PARP aktivatörü, NAD+ yüklemesi, HDAC inhibitörü Sensör destekli

F4 Enerji Restorasyonu Urolithin A, FGF21, AMPK agonistleri (metformin) Mitokondri biyogenezi

F5 İmmünomodülasyon IL-10 modRNA, Treg aktivatörleri (IL-2 düşük doz) Lokal inflamasyon baskılama

3.3. Yamanaka Faktörlerinin Tüm Kombinasyonları (27 Rejim)

Temel faktör havuzu: Oct4 (O), Sox2 (S), Klf4 (K), c-Myc (M), Lin28 (L), Nanog (N), Esrrb (E)

4'lü ve üzeri kombinasyonlar:

Kombinasyon Faktörler

OSKM O, S, K, M

OSKL O, S, K, L

OSKN O, S, K, N

OSKE O, S, K, E

OSMN O, S, M, N

OKMN O, K, M, N

SKMN S, K, M, N

OSKMN O, S, K, M, N (5'li)

OSKML O, S, K, M, L (5'li)

OSKME O, S, K, M, E (5'li)

OSKMLN O, S, K, M, L, N (6'lı)

OSKMLNE O, S, K, M, L, N, E (7'li – tümü)

3'lü, 2'li ve tek faktörler (genişletilmiş):

Kombinasyon Faktörler Kombinasyon Faktörler

OSK O, S, K OS O, S

OKM O, K, M OK O, K

SKM S, K, M OM O, M

OSL O, S, L SK S, K

OKL O, K, L SM S, M

OML O, M, L KM K, M

SKL S, K, L O Sadece O

SML S, M, L S Sadece S

KML K, M, L K Sadece K

OSLN O, S, L, N (4'lü) M Sadece M

Aşikâr Varyasyon Maddesi: Bu listede yer almayan herhangi bir faktör kombinasyonu (örneğin Oct4 + Lin28 + Nanog + Esrrb veya diğer türevler), bu listedeki kombinasyonların aşikâr varyasyonu olarak kabul edilir ve aynı kapsamdadır.

Her kombinasyon için tanımlı değişkenler:

· Süre: 1 – 336 saat (1 saat artışlarla)

· Döngü sayısı: 1 – 10 döngü

3.4. Faz Sıralama Permütasyonları ve Süreleri

Tüm 5! = 120 sıralama bu dokümanda tanımlanmıştır. Örnek sıralamalar:

· F1 → F2 → F3 → F4 → F5 (standart)

· F5 → F1 → F4 → F2 → F3 (kronik inflamasyon öncelikli)

· F4 → F3 → F1 → F5 → F2 (mitokondri yetmezliği öncelikli)

Her faz için süre $T_i \in [1\text{h}, 336\text{h}]$ aralığında, 1 saat artışlarla tanımlanmıştır. Her faz arasında minimum 24h washout süresi zorunludur.

F0, her protokolün başında zorunludur ve permütasyonlara dahil değildir (sabit).

IV. GÜVENLİK VE KILL-SWITCH 4.1

4.1. Mantık Kapıları

AND Kapısı:

Tüm koşulların eş zamanlı sağlanmasını gerektirir.

Örnek: IF (ROS > γ1) AND (p53 < γ2) AND (mTORC1 > γ3) THEN Aktif Faz Başlat

NAND Kapısı:

Tüm koşulların aynı anda doğru olması durumunda bloklama.

Örnek: IF NOT (BCL-2 > δ1 AND IL-10 > δ2) THEN Devam Et

Zaman Gecikmeli Kapı (Time-Delay):

IF (F2 Aktif) AND (Ekspresyon Süresi > 24h) THEN Degron Aktivasyonu → Protein İmhası

4.2. Çok Katmanlı Susturma

Katman Mekanizma

Degron FKBP12(F36V) + dTAG-13 ile indüklenebilir protein yıkımı

miRNA miR-122 (karaciğer), miR-1 (kas), miR-124 (nöron), miR-142 (immün)

DNA metilasyonu DNA metiltransferaz baskılayıcı

Transkripsiyonel susturma CRISPRi / dCAS9-KRAB – istenmeyen dokuda kalıcı susturma

4.3. Kill-Switch 4.1

Tümleşik Güvenlik Fonksiyonu:

$$S_{kill} = \text{OR}\left(p53 > \lambda_1,\; \gamma H2AX > \lambda_2,\; Telomer < \lambda_3,\; IL\text{-}6 > \lambda_4,\; \text{onkogenik mutasyon},\; ATP < \lambda_5,\; \text{mitokondri membran potansiyeli} < \lambda_6 \right)$$

Eğer $S_{kill} = \text{True}$: Tüm fazlar durur, apoptoz indüklenir ve hücre dışı RNA sinyali yayılır.

V. DİNLENME VE ADAPTİF FEEDBACK

5.1. Döngü Yapısı

Her faz sonrası minimum 24h washout süresi zorunludur. Her tam döngü (F1 → F2 → F3 → F4 → F5) sonrasında dinlenme fazı (48 – 168 saat) uygulanır.

5.2. Öğrenen Sistem

Dinlenme fazı sonunda, $\Phi_{trigger}$ içindeki w_n ağırlıkları, önceki döngünün yanıt verilerine göre güncellenir:

$$w_n^{(k+1)} = w_n^{(k)} + \eta \cdot \frac{\partial \mathcal{L}}{\partial w_n}$$

Burada $\mathcal{L}$, önceki döngüdeki hedef biyobelirteç yanıtına göre tanımlanmış kayıp fonksiyonudur (örneğin ortalama kare hatası). Gradyan, otomatik türev ile hesaplanır.

Bu sayede sistem bireysel biyolojik varyasyona dinamik olarak uyum sağlar.

VI. HUKUKİ BEYAN VE KORUMA MÜHÜRÜ

6.1. Defansif Yayın Kapsamı

Bu doküman, aşağıdaki tüm kombinasyonları Prior Art olarak tanımlar:

Parametre Sınıfı Değişken Aralığı Toplam Olasılık

Doku Hedefleme 273 adresleme şifresi 2.73 \times 10^2

Yamanaka kombinasyonları 27 rejim × 336 süre × 10 döngü \approx 9.07 \times 10^4

Dinamik Eşik 18 parametre × sürekli aralık 10^6

Faz Sıralama 120 permütasyon 1.2 \times 10^2

Faz Süreleri 5 faz, her biri 1–336 saat 336^5 \approx 4.27 \times 10^{12}

Mantık Kapıları 2^6 + zaman gecikmeli 64+

Negatif Seleksiyon 8 doku 2^8 = 256

F0 Tanısal Haritalama Parametre uzayı 10^4

Kümülatif Hacim Çarpım > 10^{30}

Bu matrisin herhangi bir alt kümesi, bu dokümanın yayın tarihinden itibaren patentlenemez.

6.2. Aşikâr Varyasyon Maddesi

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir parametrenin (ligand seti, faktör kombinasyonu, faz süresi, sıralama, eşik fonksiyonu, güvenlik mekanizması) sayısal değeri değiştirilerek veya bir alt kümesi alınarak oluşturulan her sistem, bu doküman kapsamında "aşikâr varyasyon" olarak kabul edilir ve patentlenemez.

6.3. Örnek Patent İddiası (Sample Claim)

18 biyobelirtecin anlık değeri ve zamansal türevi ile çalışan, lojistik sigmoid tabanlı dinamik eşik fonksiyonu; zorunlu F0 Tanısal Haritalama fazı; 5 müdahale fazının 120 permütasyonu ve her faz için [1h,336h] aralığında tanımlanmış süre varyasyonları; 27 farklı Yamanaka faktör kombinasyonu (OSKM, OSK, OS, tek faktörler,

Lin28/Nanog/Esrrb içerenler ve tüm aşikâr varyasyonları); AND, NAND, time-delay kapıları; degron, miRNA (miR-122, miR-1, miR-124, miR-142), DNA metilasyonu ve CRISPRi tabanlı dört katmanlı güvenlik sistemi.

6.4. Lisans ve Atıf

Bu protokol Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) ile lisanslanmıştır.

Her kullanımda, ticari olmayan her türlü uygulamada, bilimsel yayında, patent başvurusunda veya teknik dokümanda aşağıdaki atıf zorunludur:

"Bu çalışma, Muzaffer Enes Yünlü tarafından geliştirilen APROS-V8.1 protokolüne dayanmaktadır."

Ticari kullanım için hak sahibinden ayrıca yazılı izin alınması zorunludur.

VII.

APROS-V8.1, aşağıdaki özellikleriyle tam kapsamlı bir prior art dokümanıdır:

· Hedefleme kesinliği 273 benzersiz adresleme şifresi ile sağlanmıştır.

· Negatif seleksiyon 8 farklı doku için tanımlanmıştır.

· Zorunlu F0 Tanısal Haritalama fazı ile "ön tanısız uygulama" iddiası engellenmiştir.

· Yamanaka faktörleri 27 kombinasyon + aşikâr varyasyon maddesi ile tüm olası faktör setlerini kapsar.

· Faz süreleri 1–336 saat, döngü sayısı 1–10, sıralama 120 permütasyon olarak tanımlanmıştır.

· Kill-Switch mekanizması degron + miRNA + DNA metilasyonu + CRISPRi ile dört katmanlı hale getirilmiştir.

· Öğrenen sistem, gerçek gradyan tabanlı güncelleme ile tanımlanmıştır.

· Aşikâr varyasyon maddesi ile tüm parametre değişimleri kapsanmıştır.

· Kümülatif hacim > 10^{30} ile herhangi bir patent başvurusunun "yenilik" ve "buluş basamağı" kriterlerini karşılaması matematiksel olarak imkânsız hale getirilmiştir.

Bu doküman, yayınlandığı andan itibaren dünya genelindeki tüm patent ofisleri için bağlayıcı prior art teşkil eder.

(Güncelleme: 5 Nisan 2026)

Muzaffer Enes Yünlü

Yayıncı ve Hak Sahibi